

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-53541

(43) 公開日 平成7年(1995)2月28日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 311/58				
311/96				
491/052		7019-4C		
498/12				
C 0 7 F 9/6527		9155-4H		
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 10 頁)				

(21) 出願番号	特願平6-134187	(71) 出願人	391015708 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン パニー BRISTOL-MYERS SQUIB B COMPANY アメリカ合衆国ニューヨーク州 10154 ニューヨーク パーク アベニュー 345
(22) 出願日	平成6年(1994)6月16日	(72) 発明者	ジェフリー・ティ・ノース アメリカ合衆国ニュージャージー州トレン トン、ロバットコング・ドライブ48番
(31) 優先権主張番号	0 8 0 0 4 6	(72) 発明者	デイビッド・アール・クロネンサル アメリカ合衆国ペンシルベニア州ヤードリ ー、レネイプ・レイン407番
(32) 優先日	1993年6月18日	(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

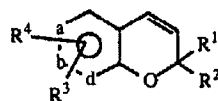
(54) 【発明の名称】 ピラニルシアノグアニジン誘導体を製造するのに有用な中間体の製造法

(57) 【要約】

【目的】 カリウムチャネル活性化作用を有する化合物を調製するのに有用な中間体の新規製造法を提供する。

【構成】 式 (I I) のフェノール化合物を触媒量の第三アミンの存在下、不活性有機溶媒中で式 (I I I) のアセタールと縮合させることを特徴とする、式 (I) :

【化1】

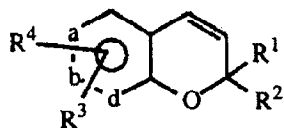


で示される化合物の製造方法。

## 【特許請求の範囲】

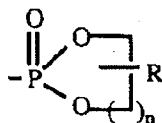
【請求項1】 式(I)：

【化1】



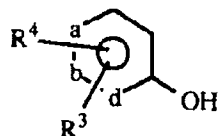
(式中、a、bおよびdはすべて炭素原子であるか、またはa、bおよびdの一つが窒素原子または-NO-で他は炭素原子である；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立に水素、アルキルまたはアリールアルキルであるか、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれらが結合している炭素原子といっしょになって5～7員の炭素環を形成する；R<sup>3</sup>は水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-COR、-COOR、-CONHR、-CONRR'、-CF<sub>3</sub>、S-アルキル、-SOアルキル、-SO<sub>2</sub>アルキル、-P(O)(O-アルキル)<sub>2</sub>、式：

【化2】



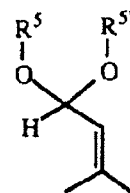
で示される基、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、-OH、-O-アルキル、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCOアルキル、-OCONRアルキル、-NRCOアルキル、-NRCOOアルキルまたは-NRCONRR'、上記式中のRおよびR'は独立に水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたは(シクロアルキル)アルキルである；R<sup>4</sup>は水素、アルキル、-OH、-O-アルキル、アミノ、置換アミノ、-NHCOR、-CNまたは-NO<sub>2</sub>である；nは1～3の整数)で示される化合物の製造方法であって、式(II)：

【化3】



(式中、a、b、d、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同じ)で示されるフェノール化合物を触媒量の第三級アミンの存在下、不活性有機溶媒中で式(III)：

【化4】



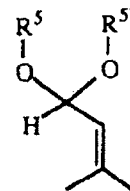
(式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は同じアルキル基であるかまたは一緒になってジオキソラン環を形成してもよい)で示されるアセタールと縮合させることを特徴とする方法。

【請求項2】 第三級アミンがピリジンまたは3-ピコリンである請求項1に記載の方法。

【請求項3】 反応を約90℃～約150℃の間の温度で行う請求項1に記載の方法。

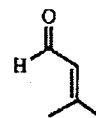
【請求項4】 式(III)：

【化5】



(式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は同じアルキル基)で示される化合物の製造方法であって、式(IV)：

【化6】



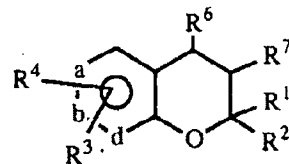
で示される化合物を式：R<sup>5</sup>OH(式中、Rはアルキル基)で示されるアルコール、酸性触媒および脱水剤で処理することを特徴とする方法。

【請求項5】 酸性触媒が硫酸水素ナトリウム、硫酸水素カリウムまたは第四級硫酸水素アンモニウムである請求項4に記載の方法。

【請求項6】 脱水剤が式：HC(OR<sup>5</sup>)<sub>3</sub>で示される化合物である請求項4に記載の方法。

【請求項7】 式(V)：

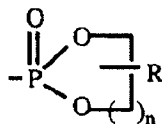
【化7】



(式中、a、bおよびdはすべて炭素原子であるか、またはa、bおよびdの一つが窒素原子または-NO-で他は炭素原子である；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立に水素、アルキルまたはアリールアルキルであるか、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれらが結合している炭素原子といっしょになって5～7員の炭素環を形成する；R<sup>3</sup>は水素、アルキ

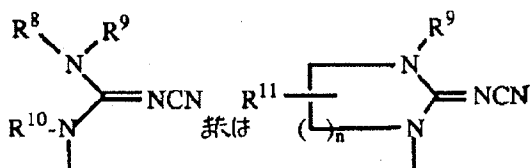
ル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{CONH}$   $\text{R}$ 、 $-\text{CONRR}'$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{S}$ -アルキル、 $-\text{SO}$ アルキル、 $-\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{アルキル})_2$ 、式：

【化8】



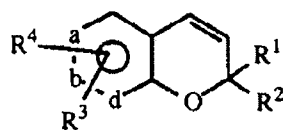
で示される基、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCO}$ アルキル、 $-\text{OCONR}$ アルキル、 $-\text{NRCO}$ アルキル、 $-\text{NRCOO}$ アルキルまたは $-\text{NRCONR}$   $\text{R}'$ 、上記式中の $\text{R}$ および $\text{R}'$ は独立に水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたは(シクロアルキル)アルキルである； $\text{R}^4$ は水素、アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、アミノ、置換アミノ、 $-\text{NHCOR}$ 、 $-\text{CN}$ または $-\text{NO}_2$ ； $\text{R}^6$ は式：

【化9】



で示される基； $\text{R}^7$ は水素、ヒドロキシ、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ； $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ は、独立に水素、アルキル、アルケニル、アリール、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロシクロ、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキルまたは置換アルキル(置換基はアルコキシ、アルキルチオまたは置換アミノである)；または $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ はそれらが結合している窒素原子といっしょになって1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-アザピニル、4-モルホリニル、4-チアモルフィリニル、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニルまたは4-アリールアルキル-1-ピペラジニルを形成する(かくして形成された基はそれぞれ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい)； $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{11}$ は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたは(シクロアルキル)アルキル；または $\text{R}^{11}$ はシアノグアニジン環部分の2つの炭素原子に縮合したアリール基であってよい； $n$ は1~3の整数)で示される化合物の製造方法であって、(A)式(I)：

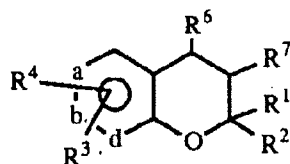
【化10】



(式中、 $a$ 、 $b$ 、 $d$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は前記と同じ)で示される化合物を調製し、ついで(B)工程(A)で調製した式(I)の該化合物を式(V)の該化合物に変換することを特徴とし、ただし、式(I)の該化合物は請求項1に記載と同じであり請求項1に記載の方法によって調製したものである、方法。

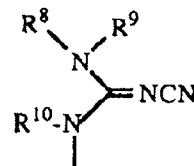
【請求項8】 式(V)：

【化11】



(において、 $\text{R}^6$ が式：

【化12】



(式中、 $\text{R}^8$ はモノーまたはジ-置換フェニルである)で示される基)である化合物が調製される請求項7に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

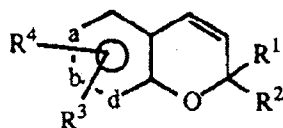
【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、カリウムチャネル活性化作用を有する化合物を調製するのに有用な中間体の新規製造方法に関する。

【0002】

【発明の概要】本発明は、式(I)：

【化13】

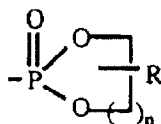


で示される化合物の新規製造方法に関する。

【0003】式(I)において、および本明細書を通じて各記号は以下の意味を有する： $a$ 、 $b$ および $d$ はすべて炭素原子であるか、または $a$ 、 $b$ および $d$ の一つが窒素原子または $-\text{NO}-$ で他は炭素原子である； $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は独立に水素、アルキルまたはアリールアルキルであるか、または $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれらが結合している

炭素原子といっしょになって5～7員の炭素環を形成する； $R^3$ は水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}$ 、 $\text{R}$ 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{CONHR}$ 、 $-\text{CONRR}'$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{S}$ -アルキル、 $-\text{SO}$ アルキル、 $-\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{アルキル})_2$ 、式：

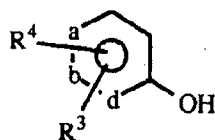
【化14】



で示される基、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCO}$ アルキル、 $-\text{OCONR}$ アルキル、 $-\text{NRCO}$ アルキル、 $-\text{NRCOO}$ アルキルまたは $-\text{NRCONR}$ 、 $\text{R}'$ 、上記式中の $\text{R}$ および $\text{R}'$ は独立に水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたは(シクロアルキル)アルキルである； $\text{R}^4$ は水素、アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、アミノ、置換アミノ、 $-\text{NHCOR}$ 、 $-\text{CN}$ または $-\text{NO}_2$ である； $n$ は1～3の整数である。

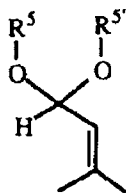
【0004】式(I)の化合物を調製するには、式(I)：

【化15】



で示されるフェノール化合物を触媒量の第三級アミンの存在下、トルエンやキシレンなどの不活性有機溶媒中で式(III)：

【化16】



(式中、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^{5'}$ は同じアルキル基であるかまたは一緒になってジオキソラン環を形成してもよい)で示されるアセタールと縮合させて式(I)の化合物を形成させればよい。

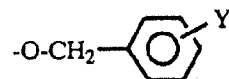
【0005】本発明は、式(I)で示される化合物の新規製造方法に関する。以下に、本発明の化合物を記載するのに使用する種々の術語の定義を挙げる。これら定義は、個々にまたは一層大きな基の一部として明細書で 사용되는場合の術語に適用される(特別の場合に特に断

らない限り)。「アルキル」なる語は、主鎖中に1～8の炭素原子、好ましくは1～5の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素(メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルなど)、その種々の分枝鎖異性体(イソプロピル、ト-ブチル、イソブチル、4,4-ジメチルペンチル、2,2,4-トリメチルペンチルなど)、並びにハロ置換基( $\text{F}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{Cl}$ または $\text{I}$ など)を有する上記基( $\text{CCl}_3$ または $\text{CF}_3$ など)、アルコキシ置換基、アリール置換基、アルキル-アリール置換基、ハロアリール置換基、シクロアルキル置換基、アルキル-シクロアルキル置換基、ヒドロキシ置換基、アルキルアミノ置換基、アルカノイルアミノ置換基、アリールカルボニルアミノ置換基、ニトロ置換基、シアノ置換基、チオール置換基またはアルキルチオ置換基を有する上記基を意味する。

【0006】「アルコキシ」および「アルキルチオ」なる語は、それぞれ、酸素原子または硫黄原子に結合した上記アルキル基をいう。「アルケニル」なる語は、さらに炭素-炭素二重結合を少なくとも一つ有する上記アルキル基をいう。「アルキニル」なる語は、さらに炭素-炭素三重結合を少なくとも一つ有する上記アルキル基をいう。本明細書において使用する「シクロアルキル」なる語は、3～7の環炭素を有する飽和環状炭化水素基をいい、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが好ましい。「ハロゲン」または「ハロ」なる語は、塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素をいう。

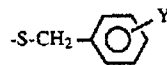
【0007】「アリール」なる語は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル；またはモノ置換されたフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、その際、置換基は炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルキルチオ、炭素数1～4のアルコキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 $-\text{NH}-\text{アルキル}$ (式中、アルキルは炭素数1～4である)、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ (式中、アルキルは炭素数1～4である)、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}$ 、 $\text{F}_2$ 、式：

【化17】



(式中、 $\text{Y}$ は水素、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、炭素数1～4のアルキルチオ、ハロ、ヒドロキシまたは $-\text{CF}_3$ )で示される基、式：

【化18】



(式中、 $\text{Y}$ は前記と同じ)で示される基、 $-\text{O}-\text{CH}_2$ -シクロアルキル、または $-\text{S}-\text{CH}_2$ -シクロアルキルである；またはジ置換されたフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、その際、該置換基はメチル、メトキ

シ、メチルチオ、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、ニトロ、アミノ、および $-\text{OCHF}_2$ から選ばれる。好ましいアリール基は、非置換またはモノ置換されたフェニルであり、置換基がニトロ、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、アルキル、シアノまたはメトキシであるものである。

【0008】「ヘテロシクロ」または「ヘテロ」なる語は、1または2の酸素原子および硫黄原子および/または1~4の窒素原子を含有する5または6原子の完全に飽和したまたは不飽和の環をいう（ただし、環中のヘテロ原子の全数は4またはそれ以下である）。ヘテロ環は利用できる炭素原子を介して結合する。好ましい単環ヘテロ基としては、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、およびイミダゾリルが挙げられる。ヘテロなる語はまた、上記酸素原子、硫黄原子および窒素原子を含有する5員または6員の環がベンゼン環に縮合した2環式環をも包含し、該2環式環は利用できる炭素原子を介して結合する。好ましい2環式ヘテロ基としては、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル、4-イソインドリル、5-イソインドリル、6-イソインドリル、7-イソインドリル、5-キノリニル、6-キノリニル、7-キノリニル、8-キノリニル、5-イソキノリニル、6-イソキノリニル、7-イソキノリニル、8-イソキノリニル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾキサゾリル、5-ベンゾキサゾリル、6-ベンゾキサゾリル、7-ベンゾキサゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル、6-ベンズイミダゾリル、7-ベンズイミダゾリル、4-ベンゾキサジアゾリル、5-ベンゾキサジアゾリル、6-ベンゾキサジアゾリル、7-ベンゾキサジアゾリル、4-ベンゾフランザニル、5-ベンゾフランザニル、6-ベンゾフランザニル、または7-ベンゾフランザニルが挙げられる。

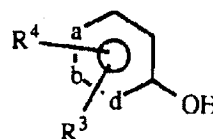
【0009】ヘテロシクロなる語にはまた、一つの利用できる炭素原子が、炭素数1~4のアルキル、炭素数1~4のアルキルチオ、炭素数1~4のアルコキシ、ハロ、ニトロ、ケト、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 $-\text{NH}$ -アルキル（アルキルは炭素数1~4）、 $-\text{N}$ （アルキル）<sub>2</sub>（アルキルは炭素数1~4）、 $-\text{CF}_3$ または $-\text{OCHF}_2$ で置換された単環および2環式の環、または2または3の利用できる炭素原子がメチル、メトキシ、メチルチオ、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、ニトロ、ヒドロキシ、アミノおよび $-\text{OCHF}_2$ から選ばれる置換基を有する単環および2環式環をも包含する。

【0010】「置換アミノ」なる語は、式： $-\text{NZ}^1\text{Z}^2$ （式中、 $\text{Z}^1$ は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、（シクロアルキル）アルキル、 $\text{Z}^2$ はアルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、（シクロアルキル）アルキルであるか、

または $\text{Z}^1$ と $\text{Z}^2$ とはそれらが結合している窒素原子と一緒になって1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-アゼビニル、4-モルホリニル、4-チアモルホリニル、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニル、4-アリールアルキル-1-ピペラジニル、4-ジアリールアルキル-1-ピペラジニル、置換1-ピロリジニル、置換1-ピペリジニルまたは置換1-アゼビニル（置換基は、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチルまたはヒドロキシ）で示される基をいう。

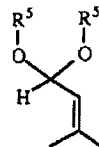
【0011】式（I）で示される化合物は、式（I）：

【化19】



で示されるフェノール化合物を触媒量の第三級アミン（キノリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、トリブチルアミン、ピコリン、ルチジン、好ましくはピリジンまたは3-ピコリン）の存在下、トルエンやキシレンなどの不活性有機溶媒中で好ましくは約90℃~約150℃の温度で式（III）：

【化20】

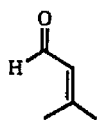


（式中、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^{5'}$ は同じアルキル基であるかまたは一緒になってジオキソランを形成してもよい）で示されるアセタールと縮合させて式（I）の化合物を生成させることにより調製することができる。

【0012】上記式（I）の化合物の調製に際して、反応の間にアミン、ヒドロキシまたはチオール基を当該技術分野で公知の保護基で保護する必要がある。式（I）の化合物は、市販されているか、または当該技術分野で公知の方法により容易に調製することができる。式（III）の化合物は、文献記載の方法により調製することができる。たとえば、ヘプラー（W. Hoepfner）らのLiebigs. Ann. Chem., 99（1986）を参照。また、ヒュー（J. R. Hwu）らのJ. Org. Chem., 52, 188（1987）をも参照。

【0013】加えて、式（III）において $\text{R}^5$ および $\text{R}^{5'}$ がアルキルである化合物は、式（IV）：

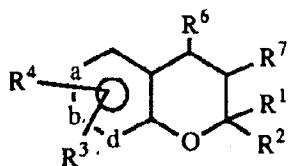
【化21】



で示される化合物をアルコール $R^5OH$ （式中、 $R^5$ はアルキル）および酸性触媒（硫酸水素ナトリウム、硫酸水素カリウムまたは第四級硫酸水素アンモニウムなど）および式： $HC(OR^5)_3$ で示される化合物などの脱水剤で処理することによる新規方法によっても調製することができる。

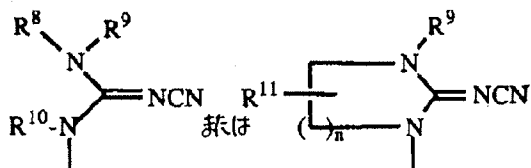
【0014】式（I）の化合物は、式（V）：

【化22】



（式中、a、b、d、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は式（I）の定義と同じ； $R^6$ は式：

【化23】

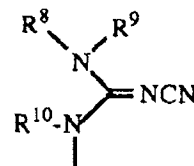


で示される基； $R^7$ は水素、ヒドロキシまたは $-OC(O)CH_3$ ； $R^8$ および $R^9$ は、独立に水素、アルキル、アルケニル、アリール、（ヘテロシクロ）アルキル、ヘテロシクロ、アリールアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキルまたは置換アルキル（置換基はアルコキシ、アルキルチオまたは置換アミノである）；または $R^8$ および $R^9$ はそれらが結合している窒素原子といっしょになって1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-アゼビニル、4-モルホリニル、4-チアモルフィリニル、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニルまたは4-アリールアルキル-1-

ピペラジニルを形成する（かくして形成された基はそれぞれ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい）； $R^{10}$ および $R^{11}$ は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたは（シクロアルキル）アルキル；または $R^{11}$ はシアノグアニジン環部分の2つの炭素原子に縮合したアリール基であってよい；nは1～3の整数）で示されるピラニルシアノグアニジン誘導体を調製するための重要な中間体である。

【0015】式（V）の化合物および該化合物の製造方法は、米国特許第5,140,031号明細書に開示されており、参照のため本明細書に引用する。式（V）の好ましい化合物は、 $R^6$ が式：

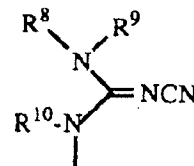
【化24】



で示される基で、 $R^8$ がモノまたはジ置換フェニルである化合物である。

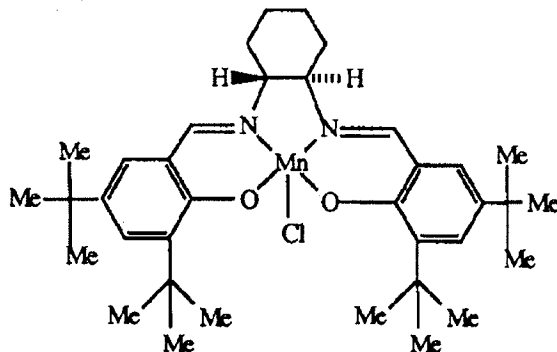
【0016】本発明の開示に従って調製した式（I）の中間体を用いた式（V）において $R^6$ が式：

【化25】



で示される基である化合物を製造する方法の一例は、ヤコブセン（E. Jacobsen）ら（*Tetrahedron Letters*, 32, 5055～5058（1991））によって記載されているような式（VI）：

【化26】

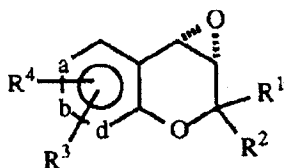


で示されるキラルマンガン触媒などの金属触媒を用い、

任意に4-フェニルピリジンN-オキシドの存在下、式

(I)の化合物を市販の漂白剤などの酸化剤と反応させて、式(VII)：

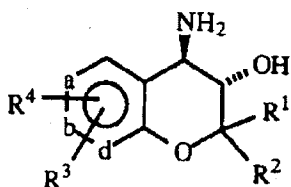
【化27】



で示されるエポキシドを生成することを含む。

【0017】ついで、式(VII)のエポキシドをアンモニアなどのアミンで処理して式(VIII)：

【化28】

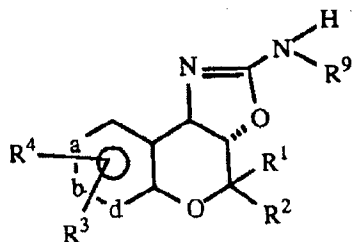


で示されるアミンとし、ついでこのアミンをメタンスルホン酸塩に変換し、ついでジイソプロピルエチルアミンなどの第三級アミンを含有する、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチルなどの溶媒中または好ましくはイソプロピルアルコールやエタノールなどのアルコール溶媒中で式(IX)：

$R^9-N=C(X)_2$

(式中、 $R^9$ は水素以外であり、Xはハロゲン、好ましくは塩素である)で示されるイソシアナイドジハライドで処理して式(X)：

【化29】



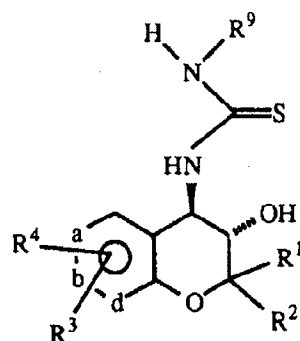
で示される化合物を生成させる。

【0018】別法として、式(VIII)の化合物を4-クロロフェニルイソチオシアネートなどの式(XI)：

$R^9-N=C=S$

で示されるイソチオシアネートで処理して式(XII)：

【化30】



で示されるチオ尿素を生成させる。引き続き、式(XII)のチオ尿素を1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩などのカルボジイミドで処理して式(X)の化合物を得る。

【0019】式(X)の化合物をアルコールやアセトニトリルなどの溶媒中、任意にトリエチルアミンや2,6-ルチジンなどの塩基の存在下でシアナミドで処理して式(V)において $R^7$ がヒドロキシである化合物を得る。式(V)において $R^7$ が $-OC(O)CH_3$ である化合物は、式(V)において $R^7$ がヒドロキシである化合物をアセチル化することにより調製することができる。式(V)において $R^7$ が水素である化合物は、式(V)において $R^7$ がヒドロキシである化合物を脱水し、ついで当該技術分野で公知の方法により還元することによって調製することができる。

【0020】式(IX)の好ましい化合物としては、置換フェニルイソシアナイドジクロライドなどの置換アルキルおよびアリールイソシアナイドジハライドが挙げられる。式(IX)の最も好ましい化合物は、4-クロロフェニルイソシアナイドジクロライドである。置換アルキルおよびアリールイソシアナイドジハライドは知られている(キュール(E. Kuhle)、「ホルムアミドからの炭酸誘導体」、*Angew. Chem. Int. Ed.*, (1962)、1、647~652; フェーランド(D. Ferchland)ら、「アリールイソシアナイドジクロライドの製造法」、米国特許第4,401,603号; およびキュールら、「イソシアナイドジハライドおよびその誘導体の調製の有機化学反応の新規方法」、*Angew. Chem. Int. Ed.*, (1969)、8、20~34)。

【0021】

【実施例】つぎに、実施例を用いて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限られるものではない。

#### 実施例1

2,2-ジメチル-2H-1-ベンゾピラン-6-カルボニトリル

A. 1,1-ジエトキシ-3-メチル-2-ブテン

アルゴン雰囲気下、攪拌棒を備えた250mL容の丸底フラスコに無水エタノール(52mL、892ミリモ

ル、5.0当量)を入れた。このフラスコを氷浴中で4℃(内部温度)に冷却した。オルトギ酸トリエチル(29.7mL、178ミリモル、1.0当量)を加え、ついで3-メチル-2-ブテナール(17.2mL、178ミリモル、1.0当量)を加えた。得られた透明な無色の溶液をさらに2℃(内部温度)に冷却した。ついで、硫酸水素カリウム(1.277g、9.38ミリモル、0.05当量)を一度に加えると、直ちに10℃に発熱した。この不均一混合物を45分間かけて(20分以内に混合物はわずかに濁った)21℃(内部温度)に温め、ついでさらに15分間撹拌した。ついで、この反応混合物を濾過し、残留した固体を無色エタノール(5mL)で濯いだ。得られた透明な無色溶液に無水炭酸カリウム(2.615g、18.92ミリモル)を加えた。炭酸カリウムを濾去する前に、この混合物を1時間撹拌した。固体を無水エタノール(5mL)で濯ぎ、濾液をビジェロー(Vigereux)カラムを用いて真空蒸留(17.2mmHg)して標記化合物(沸点:115~119℃、24.14g(85%収率))を得た。

【0022】B. 2,2-ジメチル-2H-1-ベンゾピラン-6-カルボニトリル

頂部に蒸留ヘッド、内部温度プローブ/アルゴン引き入れ口、およびオーバーヘッドスターラーを有する500mL容の3つ首丸底フラスコに、標記A化合物、1,1-ジエトキシ-3-メチル-2-ブテン(26.59g、168.00ミリモル)、p-キシレン(300mL)、4-シアノフェノール(15.00g、125.92ミリモル)および3-ピコリン(3.0mL、2.870g、30.83ミリモル)を順番に加えた。この反応混合物を迅速に撹拌した。内部温度を115℃まで速やかにもっていき、ついで反応の間に生成したエタノールを留去するためにゆっくりと上昇させた。24時間後に反応混合物は透明な金黄色の溶液となった。回収した蒸留物は透明な無色の液体(4.96g)であり、<sup>1</sup>H NMR分析により~98%エタノールおよび~2%p-キシレンであると決定された。この反応液を室温に冷却し、酢酸エチル(150mL)と1N塩酸(400mL)との混合物中に注ぎ、激しく撹拌した後に層を分離した。有機相を1N塩酸(200mL)で再び洗浄した。酸性の水性層をコンバインし、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機溶液をコンバインし、1N水酸化ナトリウム(1×400mL、1×200mL)で洗浄した。塩基性の水性層をコンバインし、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機溶液をコンバインし、飽和塩化ナトリウム溶液(300mL)で洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して、少量の固体(20.85g、89%粗収率)を含有する金黄色の液体を得た。

【0023】この物質の一部(20.22g)にヘキサン(20.0mL)を加えた。この非常に濁った黄色の

混合物を加熱還流し(曇った、黄色)、室温に冷却し、種晶を入れ、9時間静置した。ついで、この混合物を5℃に冷却し、14時間保持した。上澄みの液をデカントして除き、濾過した。得られた結晶を除き、同じフィルターの頂部に置き、0℃のヘキサン(1×6mL、2×7mL)で速やかに洗浄した。得られた結晶を空気乾燥し(30分間)、ついで高真空下(一定の重量が得られるまで<1mmHg)に置いて生成物をオフホワイトの結晶(14.91g)として得た。

【0024】実施例2

2,2-ジメチル-2H-1-ベンゾピラン-6-カルボニトリル

乾燥した250mL容のフラスコ中で、-78℃、アルゴン下でメチレンクロライドにトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(TMSOTf)(0.20mL、1ミリモル)を加え、ついで1,2-ビス(トリメチルシリルオキシ)エタン(BTSE)(30.5mL、125ミリモル)および3-メチル-2-ブテナール(10mL、104ミリモル)を加えた。得られた明るい黄色の溶液を-78℃で3.3時間撹拌した。時間の経過とともに、この溶液はオレンジ色になった。トリエチルアミン(7.2mL、52ミリモル)を加えることにより反応を停止させた。得られた黄色がかった溶液を、飽和重炭酸ナトリウム溶液(150mL)を入れた分別漏斗に移した。有機層を回収し、水性層をメチレンクロライド(1×50mL)で抽出した。有機層をコンバインし、食塩水(1×100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮して黄色の油状物(17.37g)を得た。

【0025】この油状物をメタノール(74mL)中に溶解し、0℃に冷却した。アルゴン下で炭酸カリウム(0.119g、0.86ミリモル)を加え、混合物を0℃で1.5時間撹拌した。この混合物を真空濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(20mL)で希釈した。得られた溶液を食塩水(1×65mL)で洗浄した。有機層を回収し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮して黄色の油状物(11.3g)を得た。真空蒸留(ビジェローカラム、76~80℃、24~26mm)して所望のジオキソランを透明な無色油状物(9.0g、68%)として得た。アルゴン雰囲気下、4-シアノフェノール(0.186g、1.56ミリモル)、p-キシレン(1mL)、上記で調製したジオキソラン(0.2g、1.56ミリモル)およびピリジン(0.12mL、1.56ミリモル)をこの順番で混合した。この混合物を140℃(内部温度)に加熱した。24時間後、反応混合物を酢酸エチル(3mL)で希釈し、10%塩酸で洗浄した。有機層を回収し、1N水酸化ナトリウム、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮して標記化合物を暗褐色の油状物(0.085g、30%収率)として得た。



## 【0026】実施例3

(3S-トランス)-N-(4-クロロフェニル)-N'-シアノ-N'-(6-シアノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)グアニジン

A. (1aS-シス)-1a,7b-ジヒドロ-2,2-ジメチル-2H-オキシレノ[c][1]-ベンゾピラン-6-カルボニトリル

【0027】NaOClの緩衝溶液(110.70ミリモル、0.54M溶液を205mL)を内部温度1℃に冷却した。クロロックス(Clorox®)漂白剤(新たに開けた瓶から250mL; 5.25%水性NaOCl、0.757M NaOCl)および0.05M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(100mL)の新たに調製した大量の溶液のpHを、1N水酸化ナトリウムを用いて~10.3から11.30に調節した(この緩衝溶液は調製してから30分以内に使用すべきである)。第二のフラスコに、実施例1の標記化合物(10.053g、54.27ミリモル)、メチレンクロライド(50mL)、((1S-トランス)-クロロ[2,2'-(1,2-シクロヘキサジイルビス(イミノメチル)]ビス[4,6-ビス(1,1-ジメチルエチル)フェノラト-N,N',O,O']]マンガン)(0.378g、0.54ミリモル)および4-フェニルピリジンN-オキシド(94mg、0.55ミリモル)を順番に入れた。室温にて~5分間撹拌した後、溶液を0℃に冷却し、ついで迅速に撹拌した(オーバーヘッドスターラー)NaOCl溶液に加えた。この黒色の不均一混合物を0℃にて激しく撹拌した。種々の時間にアリコート有機相から取り、変換パーセントをGC分析により決定するために用いた。0℃~5℃で22時間撹拌した後に、GC分析により反応は完了した。この褐色の不均一反応混合物をセライト545®で濾過した。フィルターパッド上に残留した褐色の残渣をメチレンクロライド(~300mL)で洗浄した。濾液をコンバインし、層を分離し、水性層をメチレンクロライド(~50mL)で抽出した。有機溶液をコンバインし、飽和塩化ナトリウム容積(1×300mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、濃縮して黄色の固体(11.219g、キラルGC分析により94.00%、誤差除外)を得た。

【0028】この物質の一部(10.712g)をイソプロパノール(31mL)中にスラリー化した。4時間撹拌した後、固体を濾過により単離し、イソプロパノール(3×10mL)で洗浄し、空気乾燥し(15分間)、高真空下(<1mmHgにて3.5時間)で乾燥して標記化合物を白色固体(8.873g、キラルGC分析により>99.9%、誤差除外)として得た。

[α]<sub>D</sub>=-89.2°(c=1.02, MeOH)。

【0029】B. (3S-トランス)-4-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-

2H-ベンゾピラン-6-カルボニトリルメタンスルホン酸塩

水冷却器、温度プローブおよびガス分散チューブを備えた500mL容の3つ首フラスコ中に標記A化合物(8.0g、39.8ミリモル)の重さを計って入れた。エタノール(190プルーフ、80mL)と濃水酸化アンモニウム(80mL)との1:1混合物を加え、このスラリーを油浴中で撹拌し、NH<sub>3</sub>ガスを通してながら50℃に内部温度を加熱した。この温度での反応混合物の初期pHは12.25であり、スラリーは徐々に透明な黄色の溶液に溶解した。この反応混合物にNH<sub>3</sub>ガスを連続して通したが、反応の間にpHは~12.2~12.1のままであった。5時間後、TLCにより出発物質のエポキシドの>95%が消費された。この反応液を冷却し、N<sub>2</sub>を通してNH<sub>3</sub>を除き(~45分)、ついで真空濃縮してNH<sub>3</sub>およびエタノールを除いた。残留する水性混合物(pH9)を0℃に冷却し、酢酸エチル(80mL)で希釈し、4N水酸化ナトリウム(~3.5mL)でpHを10.4に上昇させた。得られた黄色の溶液を分別漏斗に移し、さらに酢酸エチル(75mL)および水(75mL)を加えて相分離を行った。この混合物を震盪させ、層を分離させた。水性層をさらに酢酸エチル(4×75mL)で抽出した。コンバインした酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、真空濃縮した。得られた油状物にヘキサンを加えた。蒸発の後に高真空下で乾燥させて粗製のアミン(9.15g、100%収率、残留溶媒について補正)を白色泡として得た。

【0030】上記アミン(8.95g)を、メカニカルスターラー、温度プローブおよび水冷却器を備えた250mL容の3つ首フラスコ中、アルゴン下でアセトニトリル(89mL)中にスラリー化した。この懸濁液を内部温度62℃に加熱すると、この温度で殆どの固体は溶解した。内部温度が62~70℃に保持されるように10分間かけてゆっくりとメタンスルホン酸(41.8ミリモル、2.71mL)を加えた。得られた結晶性のスラリーを62℃にて1時間撹拌し、ついで室温にゆっくりと冷却し、一夜撹拌した。得られた白色の結晶を、新たなアセトニトリル(20mL)を用いて移動を助けながら濾過した。得られた生成物をさらにアセトニトリル(2×20mL)およびヘキサン(2×20mL)で洗浄し、11.05g(標記A化合物から90%の収率)の一定重量に真空乾燥した。

【0031】C. (3S-トランス)-2-[(4-クロロフェニル)アミノ]-3α,4,9β-トリヒドロ-4,4-ジメチル-2H-[1]ベンゾピラン[4,3-d]-オキサゾール-8-カルボニトリル

無水エタノール(5mL)中の標記B化合物(1.0g、3.18ミリモル)の溶液に、室温にてアルゴン下、ジイソプロピルエチルアミン(2.40mL、13.

78ミリモル、4.33当量)を加えた。得られた溶液に4-クロロフェニルイソシアナイドジクロライド(1.0g、4.80ミリモル、1.50当量)を加えた。43℃で24時間加熱した後、得られた混合物をトルエン(〜80mL)で希釈し、水、5%水性NaHSO<sub>4</sub>(25mL)、1N NaHCO<sub>3</sub>および食塩水で洗浄した。乾燥した後(硫酸マグネシウム)、溶媒を真空除去して薄黄色の固体を得た。ついで、この固体をヘプタン(10mL)を用いてスラリー化した。固体を濾過により回収し、ヘプタンで洗浄し、乾燥させて粗製の生成物(1.14g、HPLC HI=94.0%)を得た。HIは試料の純度の推定値であり、試料のすべての成分の全ピーク面積に対する主要成分のピーク面積から計算する。この粗製の生成物(1.097g)を酢酸エチル(3mL)およびヘプタン(5mL)から再結晶させて生成物を無色固体:754mg(69%)として得た。HPLC HI=99.5%;  $[\alpha]_D = -106.9^\circ$  (c=0.55, CH<sub>3</sub>OH)

【0032】D. (3S-トランス)-N-(4-クロロフェニル)-N'-シアノ-N'-(6-シアノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)グアニジン

イソプロパノール(22mL)中の標記C化合物(4.00g)およびシアナミド(1.42g)の混合物をアルゴン下、マグネチックスターラーおよび冷却器を備えた100mL容フラスコ中で調製した。2,6-ルチジン(1.28g)を加え、混合物を95℃浴中で加熱して透明な無色溶液を得た。この溶液を95℃浴中で16時間加熱し、HPLCでモニターした。この溶液を酢酸エチル(150mL)で希釈し、1N塩酸(14mL)

を含有する水(50mL)で洗浄した。この酢酸エチル溶液を酢酸エチル(25mL)で希釈し、5:2水/食塩水(70mL)、ついで飽和重炭酸ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮してオフホワイトのアモルファス固体(4.91g)(HPLC HI=97.8%)を得た。この物質を熱95%エタノール(60mL)中に溶解し、熱水(62mL)で希釈し、63℃浴中で4時間攪拌すると白色固体が沈殿した。この混合物を室温にて一夜攪拌した。この混合物を濾過し、得られた固体を水(3×20mL)で洗浄し、乾燥させて(空气中で8時間、窒素下で16時間)4.07g(90.6%、0.1モル当量水に対して補正)を得た(HPLC HI=99.2%,  $[\alpha]_D = -33.3^\circ$  (c=0.5, CH<sub>3</sub>OH))。

【0033】再結晶:上記固体(1.4g)の試料を熱95%エタノール(15mL)中に溶解し、熱水(15.5mL)で希釈し、オープンフラスコ中の63℃浴中で3時間攪拌した。この混合物を室温にて一夜攪拌した。この混合物を濾過し、単離した固体を水中の30%エタノール(10mL)および水(3×10mL)で洗浄した。得られた固体を窒素雰囲気下、室温にて一夜乾燥させて標記化合物を白色固体(1.33g)として得た。HPLC HI=99.76%。

元素分析値(C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl(395.85)として)

計算値(%):C60.68、H4.58、N17.69、Cl18.96

実測値(%):C60.65、H4.64、N17.59、Cl18.90